

冠状动脉慢血流现象研究进展

周宏林综述 陈晓敏 王胜煌审校

【摘要】 冠状动脉(冠脉)慢血流现象是冠脉造影和介入治疗时的常见现象。心肌微循环障碍、冠脉循环前向阻力增加、内皮功能障碍、血管舒缩因子分泌失调、炎症和冠脉弹性改变等诸多因素与冠脉慢血流密切相关。

【关键词】 冠状动脉疾病;慢血流;冠脉微循环障碍

冠状动脉(冠脉)慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是指冠脉造影时未发现冠脉有明显狭窄,但血管末梢造影剂充盈明显延迟的现象。1972 年 Tambe 等^[1]首次报道 CSFP。近年来随着冠脉造影技术的普及,检出率约为 1%~4%^[2,3]。

1 判定标准

CSFP 的主要判断依据为冠脉造影时血管末梢造影剂的充盈速度。早期的研究主要采用 TIMI 血流分级,有较大的主观性,因此, Gibson 等^[4]提出用校正的 TIMI 血流帧数法(corrected TIMI frame count, CTFC),即用计数造影剂到达冠脉末梢标志血管的图像帧数取代 TIMI 血流分级法。在冠脉造影时,某支血管的 CTFC 帧数超出正常值的两倍标准差,即 CTFC>27 帧,该支血管可判定存在 CSFP。按照 CTFC 评估冠脉血流速度时,大约有 25% 的胸痛患者常规冠脉造影提示 CSFP^[4]。

2 病理生理机制

2.1 微血管床结构性改变

心肌组织病理活检提示,CSFP 患者存在一定程度的微血管功能障碍^[2,5,6]。Mosseri 等^[5]对 6 例 CSFP 患者的右心室内膜活检发现,冠脉微血管存在纤维肌性增生、内膜增生及内皮细胞变性等病理改变。Mangieri 等^[3]对 10 例 CSFP 患者的心肌活检发现,由于内皮增厚导致细胞水肿、毛细血管损伤和微血管管腔变小,电子显微镜下细胞核形态不规则,核浆固缩。

2.2 内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞在调节微血管张力、血小板功

能以及白细胞黏附等方面发挥关键作用。内皮功能异常表现为冠脉和体循环血浆内皮素(ET)水平升高,一氧化氮(NO)水平降低,两者的平衡与 CSFP 有密切的关系;而且内皮功能异常与动脉粥样硬化和内皮依赖 NO 生物利用度受损相关,主要表现为血流介导的血管扩张(FMD)功能下降。Sezgin 等^[6]证实,CSFP 患者存在内皮功能失调,血浆 NO 水平和 FMD 较正常对照组显著降低。Camsarl 等^[7]发现,CSFP 者体内的 ET 与 NO 水平失衡。在静息状态下,CSFP 患者血浆的 ET 水平高于对照组;在快速心房起搏后,CSFP 患者冠状静脉窦的 ET 水平显著升高,同时伴有 CSFP 发生。该研究还发现 CSFP 患者冠状静脉窦的血浆 ET 水平较股动脉血浆 ET 水平高^[7]。

2.3 血管舒缩因子分泌失调

内源性血管舒缩因子分泌的异常可能是导致冠脉微血管阻力升高的原因之一。Yazici 等^[8]发现,与对照组相比,CSFP 患者血浆的肾上腺素和去甲肾上腺素水平显著升高,可能使冠脉微血管张力增加、灌注压升高,导致 CSFP。交感神经兴奋时,神经肽 Y 和去甲肾上腺素同时释放。在冠脉血流正常的患者冠脉内灌注神经肽 Y 可产生较大范围的心肌缺血,冠脉内灌注神经肽 Y 可导致冠脉微血管收缩和产生 CSFP,但冠脉的直径未发生变化^[9]。血管舒缩因子释放异常可能是 CSFP 的根本原因。

2.4 冠脉炎症

炎症可能对于 CSFP 有重要的意义。Turhan 等^[10]的研究显示,CSFP 患者血浆的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和 E-选择素(E-selectin)水平显著高于对照组。这些可溶性黏附分子可被视为 CSFP

作者单位:315000 宁波市第一医院心脏中心

患者内皮活化和内皮炎症的指标。Li 等^[11]发现 CSFP 患者血浆 C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平较对照组显著升高。另外,上述研究还发现 CTFC 与炎症标志物的升高有显著的正相关关系。

2.5 动脉粥样硬化的早期表现

CSFP 为早期动脉粥样硬化的一种表现形式。血管内超声(IVUS)研究证实,大多数 CSFP 患者的冠脉内存在早期动脉粥样硬化的证据,常规的冠脉造影不能发现这些病变。Pekdemir 等^[12]应用 IVUS 检查发现,CSFP 患者的冠脉存在广泛的内膜增厚(非狭窄性粥样硬化改变)。Camsari 等^[13]借助超声和 IVUS 探讨 CSFP 患者的颈动脉内膜厚度(CIMT)、冠脉内膜平均厚度与 CSFP 的关系。结果显示 CSFP 患者冠脉存在弥漫性内膜增厚和(或)节段性钙化;CSFP 患者的 CIMT 及冠脉内膜平均厚度均较对照组明显增加,且 CTFC 帧数与 CIMT 和冠脉内膜厚度呈正相关。

升主动脉膨胀性(ascending aortic distensibility, AAD)降低被认为与动脉粥样硬化和冠脉循环灌注异常有确定的关联,冠心病患者 AAD 显著下降^[14]。检测 AAD 有助于检出早期动脉粥样硬化患者。Arat 等^[15]应用超声发现 CSFP 患者的 AAD 明显降低、主动脉的僵硬程度显著增加。Guray 等^[16]发现,在升主动脉收缩压、升主动脉舒张压和升主动脉平均压两组无明显差异的条件下,CSFP 患者的主动脉脉压和主动脉脉压比(主动脉脉压/主动脉平均压)显著升高。两项研究均提示,累及冠脉的亚临床动脉粥样硬化可能导致了上述结果,并推测冠脉早期硬化是 CSFP 的可能机制。

3 CSFP 对心肌代谢的影响及其预后

CSFP 患者可有心电图异常及运动负荷试验阳性,而单光子发射型计算机断层显像术(SPECT)提示 30%~75% 的患者伴有可逆的心肌灌注异常。随访研究亦提示 80% 的患者可反复发生心绞痛,其中 1/3 有恶化趋势。

目前尚缺乏 CSFP 患者的长期随访研究。对胸痛反复发作伴有心肌缺血和内皮功能异常的非阻塞性冠心病患者的长期随访研究显示,这部分患者不良心血管事件的发生率明显升高^[17]。另

外,还有 CSFP 导致心肌梗死、室性心动过速的病例报道^[18]。

4 治疗

传统的硝酸酯类药物对 CSFP 治疗效果不明显,其原因是微小血管缺乏将硝酸盐类转化成有效代谢物质所必需的酶,硝酸酯类药物仅扩张直径 $>200\ \mu\text{m}$ 的冠脉血管。双嘧达莫对于管腔直径 $<200\ \mu\text{m}$ 的小血管有良好的扩张作用,可能对 CSFP 有效。Mangieri 等^[2]发现,冠脉造影术中出现 CSFP 的患者经冠脉内注射双嘧达莫后,血流速度恢复正常。Demirkol 等^[19]对 CSFP 患者注射双嘧达莫后行 SPECT 检查,发现心肌血流灌注增加。Kurtoglu 等^[20]让 25 例 CSFP 的患者口服双嘧达莫 1 个月后复查冠脉造影,发现大多数患者的冠脉血流速度恢复到正常水平,且临床症状明显改善。然而双嘧达莫对于 CSFP 患者的治疗效果尚有待大样本的研究来证实。

钙离子拮抗剂维拉帕米对于缓解 CSFP 症状无效,可能是由于微血管床缺乏 L 型电压门控钙离子通道^[21]。Gustafsson 等^[22]研究发现,小鼠微血管缺乏 L 型通道,而富含 T 型通道,微血管张力调节主要依赖 T 型钙离子通道。Beltrame 等^[21]应用长效 T 通道钙离子拮抗剂 mibefradil 进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的横断面研究,以评价其对 CSFP 的即刻和长期治疗效果。研究提示,mibefradil 可以显著改善即刻冠状动脉的血流速度。在服药 30 min 内,75% 的病例 CSFP 完全消失,同时 mibefradil 对心外膜下血管的扩张和心率、血压无影响。经 mibefradil 治疗后,TIMI 血流分级的改善只发生在血流 TIMI 2 级的血管,而对于血流正常的血管,并没有发生血流增快。该研究还发现,服用 mibefradil 使心绞痛症状发生的总次数减少了 56%,偶然发作的持续性心绞痛的发生总次数减少了 74%,舌下含服硝酸酯类药物次数减少了 59%,显著地改善了 CSFP 患者的生活质量。

他汀类药物在心血管疾病的防治中已显示了巨大的益处,从最初的降血脂作用到近来的保护内皮、稳定斑块、抗炎抗氧化作用已被大量文献所证实。Cakmak 等^[23]应用辛伐他汀治疗 97 例 CSFP 患者,自身前后比较,应用辛伐他汀 6 个月

后 CTFC 减少, 心肌血流灌注亦得到明显改善, 但其确切疗效和机制仍需进一步研究。

5 小结

CSFP 往往是心肌灌注异常或冠状动脉疾病的一种早期表现形式, 然而迄今为止, 关于其确切的发病机制尚不甚清楚, 冠状动脉弹性改变以及心肌微循环功能障碍可能是导致 CSFP 的主要因素。他汀类药物及双嘧达莫可改善慢血流现象, 但临床应用证据不充分。T 型钙通道拮抗剂虽然可显著改善冠状动脉慢血流现象, 但是因其抑制代谢酶 P450 的活性而限制了临床广泛应用。

参 考 文 献

- [1] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding[J]. *Am Heart J*, 1972, 84(1):66-71.
- [2] Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, et al. Slow coronary flow; a distinct angiographic subgroup in syndrome X[J]. *Angiology*, 2001, 52(8):507-514.
- [3] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow; clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37(4):375-381.
- [4] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. *Circulation*, 1996, 93(5):879-888.
- [5] Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries[J]. *Circulation*, 1986, 74(5):964-972.
- [6] Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon [J]. *Int Heart J*, 2005, 46(3):373-382.
- [7] Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow [J]. *Circ J*, 2003, 67(12):1022-1028.
- [8] Yazici M, Demircan S, Durna K, et al. The role of adrenergic activity in slow coronary flow and its relationship to TIMI frame count[J]. *Angiology*, 2007, 58(4):393-400.
- [9] Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, et al. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32(suppl 3):S62-66.
- [10] Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(2):224-230.
- [11] Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow flow[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 385(1-2):43-47.
- [12] Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis; contribution of FFR and IVUS[J]. *Acta Cardiol*, 2004, 59(2):127-133.
- [13] Camsari A, Ozcan T, Ozer C, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2):310-314.
- [14] Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta; comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 1990, 11(11):990-996.
- [15] Arat N, Altay H, Sabah I. Elastic properties of aorta are impaired in patients with slow coronary flow phenomenon [J]. *Indian Heart J*, 2008, 60(2):119-124.
- [16] Guray U, Guray Y, Yilmaz V, et al. Aortic pulse pressure and aortic pulsatility in patients with coronary slow flow[J]. *Cardiology*, 2007, 107(4):233-238.
- [17] Johnson DB, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease; results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12):1408-1415.
- [18] Saya S, Hennebry TA, Lozano P, et al. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias; a case report and review of literature[J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31(8):352-355.
- [19] Demirkol MO, Yilmaz B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow[J]. *Coron Artery Dis*, 2002, 13(4):223-229.
- [20] Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(6):777-779.
- [21] Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1):57-62.
- [22] Gustafsson F, Andreassen D, Salomonsson M, et al. Conducted vasoconstriction in rat mesenteric arterioles; role for dihydropyridine-insensitive Ca^{2+} channels[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(2):H582-H590.
- [23] Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, et al. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow[J]. *Cardiology*, 2008, 110(1):39-44.

(收稿:2009-07-21 修回:2009-10-09)

(本文编辑:丁媛媛)